

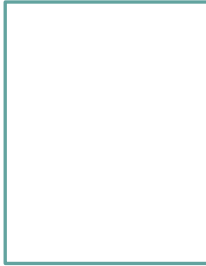


بنیاد ملی
تحقیقات علمی و
فناورانه

طرح هسته های مسئله محور علمی،
پژوهشی و فناورانه

پیشنهاد

عنوان پروژه: کار آزمایشی بالینی دوسویه کور تصادفی شده جهت اثربخشی انمای مقعدی سویه پروبیوتیکی بیفیدوباکتریوم لانگوم در کودکان مبتلا به کولیت اولسراتیو دیستال



استاد خبره:
دکتر احمد غلامی

۱ محل فعالیت خبره:

دانشگاه علوم پزشکی شیراز (دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، درمانگاه امام رضا و بیمارستان نمازی)

۲ لینک صفحه شخصی خبره:

...

۳ لینک فیلم توضیح پروژه توسط خبره در سایت آپارات:

...

۴ شرح موضوع طرح پیشنهادی:

کولیت اولسرو نوعی بیماری التهابی روده است که با التهاب حاد مخاط روده بزرگ و دوره های بهبودی متناوب و بدون علامت مشخص می شود. در حال حاضر اتیولوژی این بیماری به خوبی درک نشده است [۱]، اما عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیکی، تغذیه، خود ایمنی و عدم تعادل میکرو فلور روده به عنوان عوامل دخیل در ایجاد آن مطرح شده است. در کنار این عوامل، شاخص های مختلفی برای نشان دادن فعال بودن بیماری در آزمایشات بالینی پیشنهاد شده است [۲, ۳]. اگرچه بهبود خود به خودی این بیماری در مواردی مشاهده شده است، اما معمولاً نیاز به درمان دارد. در سال های اخیر روش های درمانی کولیت اولسرو دیستال اساساً در دو مسیر متفاوت مورد توجه قرار گرفته است: مهار پاسخ ایمنی و تعدیل میکرو فلور روده [4].

نمونه هایی از راهکار اول شامل ترکیبات موضعی مانند ۵-آمینوسالسیلیک اسید (مزالازین)، استروئیدها، سیکلوسپورین و انما است. با این حال، استفاده طولانی مدت از داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها ممکن است منجر به عوارض جدی شود، از این رو دانشمندان به دنبال گزینه های درمانی و راه های مختلف تجویز دیگر هستند [5, 6].

تعدیل میکرو فلور روده با استفاده از پروبیوتیک ها به ویژه خانواده بیفیدوباکتری می تواند تأثیر مثبتی بر کولیت اولسراتیو در کودکان داشته باشد [۷, ۸]. فرضیه استفاده از پروبیوتیک ها در کولیت اولسرو در تحقیقات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. کاربرد موفقیت آمیز خوراکی میکروارگانسیم ها در القافاز فروکشی یا نگهداری کولیت اولسرو با استفاده از سویه

های متعدد پروبیوتیکی از جمله ساکارومایسس بولاردی، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم بررسی شده است [۹]. همچنین نقش غذاهای عملکردی پروبیوتیکی و درمان های پروبیوتیکی در سندرم التهابی روده توسط مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰]. علاوه بر این، اثر پروبیوتیک ها بر بیماری های حاد التهابی روده مورد بررسی قرار گرفت [۱۱].

در حال حاضر بیفیدوباکتریوم لانگوم یکی از امیدوار کننده ترین کاندیداها برای درمان کولیت اولسراتیو کودکان به نظر می رسد [۱۲]. با کشفیات اخیر در مورد کاهش تنوع در میکروبیوم مدفوع غالب بیماران کولیت اولسرو، منطق درمان این بیماران با پروبیوتیک ها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۱۱]. علاوه بر این، تحمل خوب سویه های پروبیوتیکی از راه رکتال قبلاً در یک مطالعه فاز I شامل ۸۰ بیمار نشان داده شده بود. در پژوهش بالینی حاضر، ما قصد داریم برای نخستین بار درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسرو با ۴۰ میلی لیتر باکتری بیفیدوباکتریوم لانگوم (۱۰*۱۰۸) را برای ۸ هفته به عنوان درمان کمکی به علاوه درمان انتخابی با مزالازین بررسی کنیم و آن را با دارونما به علاوه درمان انتخابی با مزالازین مقایسه کنیم. گرچه تاکنون از چند سویه پروبیوتیکی در دنیا بدین منظور استفاده شده است اما بر اساس بررسی های بیبلوگرافی ما، این مطالعه برای اولین بار در کشور و با استفاده از سویه جداسازی شده از نمونه های بومی کشور برای تولید محلول تنقیه انجام خواهد شد؛ چرا که اهمیت استفاده از زیست بوم در میکروبیوتای روده توسط مطالعات مختلف به اثبات رسیده است و همچنین از منظر تولید انبوه و تجاری سازی نیز دارای اهمیت است

منابع:

- Collins, P. and J. Rhodes, *Ulcerative colitis: diagnosis and management*. Bmj, 2006. **333**(7563): p. 340-3.
- Venturi, A., et al., *Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 1999. **13**(8): p. 1103-1108.
- Golkar, N., et al., *A Novel Effective Formulation of Bioactive Compounds for Wound Healing: Preparation, *In Vivo* Characterization, and Comparison of Various Postbiotics Cold Creams in a Rat Model*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021. **2021**: p. 8577116.
- Lukas, M., M. Bortlik, and Z. Maratka, *What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers*. Postgraduate medical journal, 2006. **82**(972): p. 620-625.
- D'haens, G., et al., *A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2007. **132**(2): p. 763-786.
- Furuta, R., et al., *Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2007. **22**(2): p. 261-267.
- Zigra, P., V. Maipa, and Y. Alamanos, *Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review*. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet], 2007.
- Sokol, H., et al., *Temperature gradient gel electrophoresis of fecal 16S rRNA reveals active Escherichia coli in the microbiota of patients with ulcerative colitis*. Journal of clinical microbiology, 2006. **44**(9): p. 3172-3177.
- Montazeri-Najafabady, N., K. Kazemi, and A. Gholami, *Recent advances in antiviral effects of probiotics: potential mechanism study in prevention and treatment of SARS-CoV-2*. Biologia, 2022: p. 1-18.

۱۰. Gholami, A., et al., *Probiotics ameliorate pioglitazone-associated bone loss in diabetic rats*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2020. **12**(1): p. 1-10.
۱۱. Montazeri-Najafabady, N., et al., *Supportive role of probiotic strains in protecting rats from ovariectomy-induced cortical bone loss*. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 2019. **11**(4): p. 1145-1154.
۱۲. Azarang, A., et al., *Protective role of probiotic supplements in hepatic steatosis: a rat model study*. *BioMed research international*, 2020. **2020**.

۵ هدف گیری خاص این طرح:

ارزیابی اثربخشی تنقیه مقعدی سویه پروبیوتیکی بیفیدوباکتریوم لانگوم در کودکان مبتلا به کولیت اولسرو دیستال و در نتیجه معرفی یک فرآورده تنقیه حاوی پروبیوتیک برای درمان کولیت اولسرو

۶ اهمیت انجام این طرح برای کشور:

معرفی داروی نوین پروبیوتیکی با اثربخشی بهتر می تواند به میزان قابل توجهی باعث کاهش هزینه های سیستم درمانی کشور شود. همچنین این امر باعث کاهش هزینه های درمان و ارتقا کیفیت زندگی بیماران می گردد.

۷ کارفرما/مشتریان احتمالی پروژه:

وزارت بهداشت و درمان، تمامی دانشگاه های علوم پزشکی کشور و مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شرکت های دانش بنیان (از جمله شرکت زیست فناوری رایان نوین پژوهان پارس، حامی پروژه)

۸ کارهای مشابه انجام شده در داخل یا خارج کشور:

تعدیل میکرو فلور روده با استفاده از پروبیوتیک ها به ویژه خانواده بیفیدوباکتری می تواند تأثیر مثبتی بر کولیت اولسراتیو در کودکان داشته باشد [۷، ۸]. فرضیه استفاده از پروبیوتیک ها در کولیت اولسرو در تحقیقات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. کاربرد موفقیت آمیز خوراکی میکروارگانسیم ها در القا فاز فروکشی یا نگهداری کولیت اولسرو با استفاده از سویه های متعدد پروبیوتیکی از جمله ساکارومایسس بولاردی، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم بررسی شده است [۹]. همچنین نقش غذاهای عملکردی پروبیوتیکی و درمان های پروبیوتیکی در سندرم التهابی روده توسط مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰]. علاوه بر این، اثر پروبیوتیک ها بر بیماری های حاد التهابی روده مورد بررسی قرار گرفت [۱۱].

- V. Zigra, P., V. Maipa, and Y. Alamanos, *Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review*. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*, 2007.
- A. Sokol, H., et al., *Temperature gradient gel electrophoresis of fecal 16S rRNA reveals active Escherichia coli in the microbiota of patients with ulcerative colitis*. *Journal of clinical microbiology*, 2006. **44**(9): p. 3172-3177.

۹. Montazeri-Najafabady, N., K. Kazemi, and A. Gholami, *Recent advances in antiviral effects of probiotics: potential mechanism study in prevention and treatment of SARS-CoV-2*. *Biologia*, 2022: p. 1-18.
۱۰. Gholami, A., et al., *Probiotics ameliorate pioglitazone-associated bone loss in diabetic rats*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2020. **12**(1): p. 1-10.
۱۱. Montazeri-Najafabady, N., et al., *Supportive role of probiotic strains in protecting rats from ovariectomy-induced cortical bone loss*. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 2019. **11**(4): p. 1145-1154.

۹ نیازمندی‌های این پروژه:

الف) نیازمندی نیروی انسانی:

توضیحات	دکتری	کارشناسی ارشد	کارشناسی	تخصص‌های مورد نیاز
کلونوسکوپی، ویزیت تخصصی، مشاوره تخصصی پزشک	*			فوق تخصص گوارش و کبد کودکان
تهیه فرمولاسیون پروبیوتیکی		*		فوق لیسانس نانوتکنولوژی/بیوتکنولوژی
بیمار گیری و تکمیل فرم	*			تخصص اطفال
بیمار گیری و تکمیل فرم	*			دکترای عمومی
پیگیری فرآیند درمان، تکمیل فرم‌های مربوطه			*	لیسانس پرستاری

ب) نیازمندی مالی و تجهیزاتی:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل خدمت	هزینه برای هربار آزمایش یا خدمت	جمع (ریال)
کلونوسکوپی	درمانگاه امام رضا	۶۰	۳,۰۰۰,۰۰۰	۱۸۰,۰۰۰,۰۰۰
تست های هیستوپاتولوژی	مرکز پاتولوژی بیمارستان نمازی	۱۰۰	۴۰۰,۰۰۰	۴۰,۰۰۰,۰۰۰
جمع هزینه های آزمایش ها و خدمات تخصصی				۲۲۰,۰۰۰,۰۰۰

۱۷- فهرست وسایل و موادی که باید از اعتبار این طرح اذ داخل یا خارج کشور خریداری شود :

نام وسیله / ماده	مصرفی یا غیرمصرفی	تعداد یا مقدار	مقیاس	قیمت واحد (ریال)	شرکت سازنده	جمع
پوآر تنقیه	مصرفی	۱۰۰	عدد	۱,۰۰۰,۰۰۰	فن آورطب اسپادانا	۱۰۰,۰۰۰,۰۰۰
محیط کشت MRS	مصرفی	۱۰	بسته	۱۵,۰۰۰,۰۰۰	Merck	۱۵۰,۰۰۰,۰۰۰
بافر PBS	مصرفی	۱	عدد	۱۰,۰۰۰,۰۰۰	Sigma Aldrich	۱۰,۰۰۰,۰۰۰
ظرف نگهدارنده دارو	مصرفی	۳۶۰۰	عدد	۱۲,۵۰۰	پلاست ایران	۴۵,۰۰۰,۰۰۰
گلیسرول	مصرفی	۱	لیتر	۱۰,۰۰۰,۰۰۰	Sigma Aldrich	۱۰,۰۰۰,۰۰۰
مجموع کل				۳۱۵,۰۰۰,۰۰۰		

۱۰ چشم انداز طرح و امکان توسعه:

در صورت اثربخشی داروی بیولوژیک تهیه شده، در جهت تولید انبوه این دارو پس از گذراندن فازهای بالینی لازم امید بسیار است چرا که شواهد بسیاری در زمینه طیف وسیع اثرات مفید پروبیوتیک ها و تعدیل میکروبیوم روده وجود دارد. این امر می تواند کمک شایان ذکری در درمان بیماران و ارتقا کیفیت زندگی آنها باشد.

۱۱ زمان بندی اجرای طرح:

ماه/کار	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
مطالعات مقدماتی	*	*							
نگارش پروپوزال	*	*							
طراحی و تولید دارو		*	*						
انجام فرآیند کارآزمایی				*	*	*	*	*	
آنالیز داده ها و ارایه نتایج									*

+++